

# 骨组织的多层次生物力学特性及本构关系

于露<sup>1,2</sup>, 李昊<sup>2</sup>, 高丽兰<sup>3</sup>, 陈维毅<sup>1</sup>, 张西正<sup>2</sup>

(1.太原理工大学 应用力学与生物医学工程研究所,太原 030024; 2.军事科学院 卫勤保障研究所,天津 300161;  
3.天津理工大学 天津市先进机电系统设计与智能控制重点实验室,天津 300384)

**摘要:**骨组织是人体主要的承重器官,其承载能力与自身生物力学特性密切相关。作为一种复杂的多层次生物材料,骨组织的生物力学特性由其自身结构和生物学特性等因素共同决定。在不同程度的力学载荷下,骨组织表现出不同的生物力学特性。因此,深入研究骨组织不同层次的生物力学特性,构建能够反映骨组织生物学特性的本构关系,量化骨组织对力学载荷的响应,实现从骨组织生物力学特性到力学生物学特性的研究,为临床治疗提供精确的理论依据,一直以来都是研究者关注的重点。基于骨组织多层次生物力学特性,对近年来骨组织本构方程的相关研究进行归纳总结。

**关键词:**骨组织;多层次结构;力学适应性;骨重建;本构关系

**中图分类号:** R 318.01 **文献标志码:** A

**DOI:** 10.16156/j.1004-7220.2019.04.015

## Hierarchical Biomechanical Properties and Constitutive Relationships of Bone Tissues

YU Lu<sup>1,2</sup>, LI Hao<sup>2</sup>, GAO Lilan<sup>3</sup>, CHEN Weiyi<sup>1</sup>, ZHANG Xizheng<sup>2</sup>

(1. Institute of Applied Mechanics and Biomedical Engineering, Taiyuan University of Technology, Taiyuan 030024, China; 2. Institute of Medical Support Technology, Academy of Military Sciences, Tianjin 300161, China; 3. Tianjin Key Laboratory of the Design and Intelligent Control of the Advanced Mechatronical System, Tianjin University of Technology, Tianjin 300384, China)

**Abstract:** As the main organ of the body, the load-bearing ability of bone is closely connected to its biomechanical properties. Bone is a complex hierarchical biomaterial, whose biomechanical properties are determined by its own structure and biological characteristics. Because of its mechanical adaptability, bone tissues represent different biomechanical properties under different mechanical loading. To quantify the complicated properties of bone and provide an accurate theoretical basis for clinical research, it is necessary to give insight into the biomechanical properties of bone at different levels and the constitutive relationships of bone tissues. In this review, relative researches on constitutive relationships in recent years were summarized based on its hierarchical biomechanical properties.

**Key words:** bone tissues; hierarchical structure; mechanical adaptation; bone remodeling; constitutive relationships

骨组织作为人体重要的器官之一,是人体承担载荷的主要结构。骨组织的生物力学特性测定与研究,以及基于骨组织结构及生物学特性的骨组织本构方程的构建,是近年来研究者的关注重点,对骨生物力学的发展具有重要意义。

骨组织自身的特性决定了建立其真实的本构关系极其困难:① 骨组织具有多层次结构。骨组织在宏观层面上可分为皮质骨和松质骨,皮质骨可见于骨表面,质地坚硬而紧密,主要由紧密排列的骨单位构成;松质骨在骨内和长骨的骺端均有分布,质地疏松,呈海绵状,由相互交织的杆状或板状的骨小梁排列而成。皮质骨具有较高的矿物质含量,而松质骨的孔隙率更高。皮质骨和松质骨中骨组织的微观结构(10~500  $\mu\text{m}$ )有所不同。在皮质骨中,圆柱状的骨单元非均匀地分布于骨间质中,称为皮质骨的一级结构。骨单元又称哈弗氏系统,由长而细的矿化胶原纤维螺旋环绕哈弗氏管构成。皮质骨中的小腔和通道交错复杂地排列,形成孔隙,孔隙中直径稍大的腔(30~40  $\mu\text{m}$ )是骨单元的中央腔,这些腔中分布着神经血管。在长骨中,骨单元平行排列,通过佛克曼氏管相连。而在松质骨中,骨小梁之间相互连接,形成海绵状结构,孔隙约为1 mm,其间充满可流动的骨髓等自组织液。骨小梁的平均厚度为50~300  $\mu\text{m}$ ,形状和排列方式与其受到的力学载荷相关。骨组织的纳观结构可分为胶原纤维和副纳米结构,前者长度约数百纳米至1  $\mu\text{m}$ ,后者长度更短,分为结晶体、胶原和非胶原有机蛋白,在这一层面的研究以矿化的胶原纤维为主,其中对I型胶原的研究最多。② 目前还无法用数学方式精确地表达有生命的组织。近年来,研究者对骨组织结构进行一定简化,并结合骨的力学适应性和骨重建等特性,建立了不同的模型。

本文基于骨的多尺度生物力学特性,对近年来骨组织本构方程的相关研究进行归纳总结。

## 1 骨组织的力学生物学响应与力学特性

骨组织是一种复杂的生物材料,其生物力学特性与其自身的化学成分和组织结构密切相关。为了给临床治疗提供更有指导性的理论依据,有必要同时从力学与生物学的角度出发,探讨骨组织的承载性能。

骨组织整个生命期均处于动态变化的应力(应变)场中,作为一种生物材料,骨具有力学适应性,在内部局部应力/应变的影响下,能够适应性地改变其自身结构<sup>[1]</sup>。力学适应性反映了力学生物学响应与骨组织力学特性之间的相互关系:力学载荷的作用不仅使骨产生力学范畴的变化,还会引起其内部的生物学响应(骨组织细胞的生长及骨组织细胞间的调控),这种生物学响应决定了骨的结构和功能,骨的结构和功能决定了其力学特性<sup>[2]</sup>。

一方面,骨对力学载荷产生生物学响应,这种响应在细胞层面最为直观。Yan等<sup>[3]</sup>研究发现, $\varepsilon=2.5$ 力学载荷能够抑制破骨细胞的凋亡,并且可显著抑制成骨细胞-破骨细胞共培养体系中破骨细胞的分化和骨吸收功能;李昊<sup>[4]</sup>研究表明,周期性动态力学载荷可以通过提高骨组织碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)等成骨活性正相关的生化指标,促进骨形成改善骨小梁微观结构参数;郭勇等<sup>[5]</sup>对MC3T3-E1细胞进行四点弯曲加载,发现长时间的生理力学载荷可显著促使细胞坏死,并抑制细胞成骨分化;Liu等<sup>[6]</sup>研究表明,短期过载使成骨细胞中钙离子水平升高,进而促进细胞增殖和分化,而长期过载对细胞凋亡的加速作用更加明显。

另一方面,这种生物学响应又与骨形成和骨吸收相关,对骨组织最直观的影响是骨量和骨结构形态的改变,从而反过来影响骨组织的力学特性。例如,核因子 $\kappa\text{B}$ 受体活化因子配体(receptor activator for nuclear factor- $\kappa\text{B}$  ligand, RANKL)能够促进骨吸收;骨保护素(osteoprotegerin, OPG)能够调节RANKL的运输,抑制破骨细胞形成;骨硬化蛋白是骨细胞的产物,作用于成骨细胞抑制骨形成,而作用于破骨细胞可增强骨吸收;抗酒石酸酸性磷酸酶(tartrate-resistant acid phosphatase, TRAP)主要由破骨细胞释放,参与骨基质中固体钙磷矿化底物的降解;ALP是成骨细胞的一种细胞外酶,合成于骨基质成熟阶段与骨基质矿化密切相关,有利于骨的矿化,可用作骨形成的指标;骨钙素(osteocalcin, OCN)是由成骨细胞产生和分泌的一种非胶原蛋白,通过促进成骨细胞钙化成为骨细胞参与骨骼发育,OCN不仅是骨基质矿化的必需物质,并且参与骨吸收的调节。在多种生物学因子的调控下,骨组织形态参数发生改变,致使力学特性变化。Zhou

等<sup>[7]</sup>研究发现,板状骨小梁的结构参数与弹性模量、屈服强度高度相关,其骨体积分数(pBV/TV)对弹性模量有重要贡献。Busse 等<sup>[8]</sup>研究表明,单根骨小梁的弹性模量与骨小梁厚度呈显著负相关;Mitra 等<sup>[9]</sup>探讨了绵羊松质骨力学特性与微观结构之间的相互关系,发现不同强度松质骨的骨体积分数、结构模型指数、骨小梁分离度和各向异性度具有明显差异。Gustafsson 等<sup>[10]</sup>对皮质骨施加不同方向的拉伸载荷,发现拉伸载荷的方向平行于骨单元时测得的总体刚度大于垂直于骨单元时测得的刚度,并且在纳观层面上,胶原的应变约为矿物质的2~3倍。Hoc 等<sup>[11]</sup>研究表明,骨单元的弹性模量主要与其矿物质含量相关。Augat 等<sup>[12]</sup>研究认为,骨组织中的晶体结构提供抗压强度和脆性,而胶原纤维提供抗拉强度和韧性。Puxkandl 等<sup>[13]</sup>通过拉伸试验和同步加速器 X 射线散射实验,验证了胶原具有黏弹性。

由力学生物学响应引起的骨组织内部形态、结构和组分的变化必然会引起整体的力学特性变化,尤其是骨组织受到外力影响或由于机体病变发生骨代谢水平改变时,生物学对力学特性的影响无法忽视。

## 2 不同力学载荷下的本构方程

骨组织的生物力学特性十分复杂,不同层次的骨组织结构表现出的生物力学特性有所区别,目前对骨组织生物力学特性的研究主要集中于骨组织应力-应变关系及相关参数、骨组织强度和断裂力学性能。

力学稳态理论将骨组织对不同力学载荷的响应分为废用区、适应区、中度超负荷区和病理性超负荷区4个范围<sup>[14]</sup>。在生理条件下,研究者主要关注骨组织的弹性和黏弹性性质,而在病理条件下,骨组织的变形和损伤则是研究重点,故更加侧重对黏塑性和塑性力学特性的研究。

### 2.1 正常生理载荷条件下的本构描述

骨具有非均匀、各向正交异性<sup>[15]</sup>,并且具有黏弹性力学特性,即骨的应力、应变都与时间相关。Cowin<sup>[16]</sup>总结了将骨组织视为各向异性弹性体时的本构关系:

$$\sigma_{\Phi} = \mathbf{C}_{\Phi\Psi} \varepsilon_{\Psi} \quad (1)$$

一般将骨视为横向各向同性对称性的材料,刚度矩阵  $\mathbf{C}_{\Phi\Psi}$  可写为:

$$\mathbf{C}_{\Phi\Psi} = \begin{bmatrix} C_{11} & C_{12} & C_{13} & 0 & 0 & 0 \\ C_{21} & C_{22} & C_{23} & 0 & 0 & 0 \\ C_{31} & C_{32} & C_{33} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & C_{44} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & C_{55} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & C_{66} \end{bmatrix} \quad (2)$$

式中:  $C_{22} = C_{11}$ ,  $C_{23} = C_{13}$ ,  $C_{55} = C_{44}$ ,  $C_{66} = (C_{11} - C_{22})/2$ , 故该矩阵有5个不同的常数。这种本构关系能够较好地描述骨组织的弹性性能,前人研究中不乏基于此种力学模型给出的弹性模量。现有研究基于骨组织在不同程度力学载荷下表现出的生物力学特性建立力学模型,进而得到骨组织的本构方程。

**2.1.1 松质骨本构方程** 松质骨主要表现为黏弹性,应用较为广泛的是 Lai 等<sup>[17]</sup>提出的非线性黏弹性本构模型:

$$\begin{aligned} \varepsilon(t) = & \int_0^t R(t - \tau_1) \dot{\sigma}(\tau_1) d\tau_1 + \\ & \int_0^t \int_0^t M(t - \tau_1, t - \tau_2) \dot{\sigma}(\tau_1) \dot{\sigma}(\tau_2) d\tau_1 d\tau_2 + \\ & \int_0^t \int_0^t \int_0^t N(t - \tau_1, t - \tau_2, t - \tau_3) \dot{\sigma}(\tau_1) \times \\ & \dot{\sigma}(\tau_2) \dot{\sigma}(\tau_3) d\tau_1 d\tau_2 d\tau_3 \end{aligned} \quad (3)$$

此方程可根据松质骨的多轴蠕变试验确定。该模型被普遍认可,如 Manda 等<sup>[18]</sup>在此基础上引入线性黏弹性关系,建立了骨小梁在给定应力下与时间相关的应变模型。

在微观层面,骨小梁的排列方式极为复杂,研究者从不同角度出发建立了基于松质骨微观结构的本构模型。能量法是构建松质骨力学模型的一种主要方法,应变能密度被认为是能够反映骨形状、骨量和骨密度的力学指标,而骨细胞是力的感受器。Gong 等<sup>[19]</sup>将应变骨密度用作骨细胞在力学刺激下的评价指标,并建立了能够反映松质骨力学适应性的理论模型;Kichenko 等<sup>[20]</sup>研究认为,松质骨中的骨基质可看作各向同性,而松质骨的非均匀性主要与松质骨的微观几何结构有关。考虑到传统的连续介质力学理论不适用于具有几何形状的骨小梁,Goda 等<sup>[21]</sup>引入了 Cosserat 理论模型:在微

极理论的基础上,将松质骨的微观结构视为按照一定规律组合而成的六边形,将骨小梁视为铁摩辛柯梁,建立微观层面的松质骨各向异性本构模型。尽管建立在二维平面上,该模型同时兼顾骨小梁的微观结构特性和力学性能,能够更好地描述由生物学特性决定的力学特性。

**2.1.2 皮质骨本构方程** 早期的研究中将皮质骨视为弹性体,前人的实验结果也证明皮质骨具有各向异性而非均匀性<sup>[22]</sup>。皮质骨也具有黏塑性特性。Adel-Wahab 等<sup>[23]</sup>通过实验验证了牛皮质骨的黏弹-黏塑性,并测得皮质骨的轴向弹性模量明显大于横向弹性模量。在 Natali 等<sup>[24]</sup>的研究中,皮质骨被认为具有黏弹塑性,以此建立的本构模型中,黏性特性使得应力-应变关系与时间相关:

$$\sigma(\varepsilon, t) = \sigma^0(\varepsilon) - \sum_{i=1}^n q^i(\varepsilon, t) \quad (4)$$

引入塑性流动势函数  $\Psi$  描述塑性应变:

$$\dot{\varepsilon}^p = \lambda \left( \frac{\partial \Psi}{\partial \varepsilon} \right) \quad (5)$$

式中:  $\lambda$  为塑性流变。该模型能够较为准确地计算皮质骨的拉伸力学行为。

皮质骨的黏弹性和黏塑性特性决定了其应力-应变关系是率相关的。为此,Johnson 等<sup>[25]</sup>建立了低应变率和高应变率下通用的黏弹-黏塑性模型,黏弹性与黏塑性部分分别表示为:

$$\sigma(t) = E_0 \dot{\varepsilon}^{\text{VE}} t + \eta_1 \dot{\varepsilon}^{\text{VE}} \left( 1 - e^{-\frac{E_1 t}{\eta_1}} \right) + \eta_2 \dot{\varepsilon}^{\text{VE}} \left( 1 - e^{-\frac{E_2 t}{\eta_2}} \right) \quad (6)$$

$$\dot{\varepsilon}^{\text{VP}} = \frac{\sigma}{|\sigma|} \left( \frac{|\sigma|}{S_0} \right)^m \quad (7)$$

Halldin 等<sup>[26]</sup>建立了皮质骨的流变学模型,将皮质骨的应变分为黏弹性响应、黏塑性响应和骨重建响应 3 个部分,其应变率分别为:

$$\dot{\varepsilon}_i^v = \frac{\sigma_i}{\nu_i} \quad (8)$$

$$\dot{\varepsilon}^p = \lambda \frac{\partial \Phi}{\partial \sigma} = \lambda \cdot \text{sign}(\sigma) \quad (9)$$

$$\dot{\varepsilon}^r = R \cdot \text{sign}(\sigma) \quad (10)$$

式中:  $\nu_i$  为阻尼的黏度;  $\Phi$  为屈服函数;  $\lambda$  为塑性比例系数;  $R$  为骨重建系数。

骨单元本构关系是骨组织细观本构模型构建

的重要一环。骨单元内存在大量微管结构,将液体的作用考虑进来,能够更加贴合骨组织的生理状态,体现骨组织力学与生物学特性的结合。在多孔弹性力学理论的基础上,Cowin 等<sup>[27]</sup>建立了骨单元的多孔弹性理论模型,此后骨单元本构关系的研究取得突破性进展。Rémond 等<sup>[28]</sup>将骨单元内的固体基质视为弹性体,并结合液体流动特性建立骨单元在周期性载荷作用下的各向同性模型;在此基础上,Wu 等<sup>[29]</sup>利用流体力学理论,建立与流体压力和速度有关的骨单元多孔介质弹性数学模型。

## 2.2 病理条件下骨组织的本构方程

**2.2.1 骨质疏松情况下的骨组织** 骨质疏松症常见于老年人,并已成为我国重要的健康问题之一。骨质疏松症是以骨量减少、骨微结构破坏为特征的全身性骨骼系统退化性病变。骨的微观结构及骨胶原蛋白等成分的明显变化是影响骨生物力学性能的主要原因。由于患者众多,针对骨质疏松症的生物力学分析对于临床治疗而言十分必要。

Lerebours 等<sup>[30]</sup>建立了基于骨重建理论的多尺度生物力学模型,将组织和细胞水平的应变能密度作为骨细胞感受和传导的力学刺激指标,同时考虑骨量、骨形成和骨吸收水平、骨组织中的细胞数量,该模型能够预测由骨质疏松和废用导致的骨流失,对于临床治疗具有指导意义。研究表明,年龄与骨密度、骨形成速率等因素密切相关。因此,在骨质疏松的理论模型研究中,往往需要考虑年龄因素。例如,Ott 等<sup>[31]</sup>通过分析试验结果,得到皮质骨断裂时断裂能、极限应力、极限应变等力学指标关于年龄、性别等因素的回归曲线,并将其代入本构模型中。该研究对于探究骨的力学特性与年龄的关系而言是一次有意义的尝试。

**2.2.2 损伤情况下的骨组织** 骨损伤的本构方程基于骨的断裂特点建立。Leng 等<sup>[32]</sup>研究皮质骨对拉力的屈服特性,总结了皮质骨塑性应变与瞬时应变的关系,并由此推导出皮质骨在拉力作用下屈服的半经验公式:

$$\sigma_i = E_0 [\varepsilon_i - k(\varepsilon_i - \varepsilon_y)] e^{-m(\varepsilon_i - \varepsilon_y)} \quad (11)$$

式中:  $\varepsilon_p$  为塑性应变;  $\varepsilon_i$  为瞬时应变;  $\varepsilon_y$  为屈服应变;  $k$  为塑性应变的斜率。

Luo 等<sup>[33]</sup>分析人密质骨中微损伤积累和力学行为的关系,认为随着应力的增加,皮质骨内模量

耗散成指数衰减形式,将 Kohlrausch-Williams-Watts (KWW)函数和 Debye 函数线性组合来描述损伤积累过程中的黏弹性响应:

$$\sigma = A_1 e^{-(t/\tau_1)^\beta} + A_2 e^{-t/\tau_2} + C \quad (12)$$

式中: $A_1$  和  $A_2$  反映对总应力松弛的贡献; $\tau_1$  和  $\tau_2$  分别表示 KWW 和 Debye 的时间常数; $\beta$  为材料常数; $C$  表示完全由弹性变形贡献的应变。目前多数针对骨损伤的研究通过建立有限元模型进行模拟预测,这种本构模型为预测皮质骨的力学行为提供了一种理论依据,但方程中涉及的材料参数较多,测量较为复杂。

### 2.3 极端力学环境下的骨组织

近年来我国在高原、深海、航空航天等领域的探索不断深入。研究表明,极端力学环境也能够影响骨组织的生物力学特性,故针对极端力学环境下的骨组织进行研究具有重要的现实意义。

研究发现,高原缺氧环境可引起骨代谢异常,并加速骨质疏松发展的进程<sup>[34]</sup>。高  $G$  环境下,宇航员和飞行员的身体健康和生命受到极大威胁。现已有实验证明,高加速度条件对骨组织和细胞均产生影响<sup>[35-36]</sup>。在微重力环境下,骨组织流失,骨微结构破坏,成骨细胞活性下降<sup>[37]</sup>。在对过载条件下松质骨的研究中,Gao 等<sup>[38]</sup>基于 Findley 等<sup>[17]</sup>提出的模型,引入幂律关系来描述松质骨的蠕变应变,该模型可应用于不同应力水平下的蠕变实验和应力率下的单轴压缩实验,结果吻合较好。

### 3 结论

骨是一种生物材料,其力学特性并非恒定不变。研究者在建立真实的骨组织本构方程上进行大量尝试,但如何描述骨的力学适应性以及反映生物学层面上的变化仍然是一大难点。随着对骨组织多尺度结构及力学特性研究的不断深入,研究者开始考虑结合对骨组织生物学特性的理解,从多种角度探讨骨组织本构关系,为这一领域的研究提供新的思路。此外,现有研究对处于极端力学环境下骨与正常力学环境下本构关系的差异和变化鲜有报道。为了适应国家重大需求,为相关情况提供理论和数据支持,有必要对极端力学环境下骨的本构关系进行深入研究。

### 参考文献:

- [1] WOLFF J. Das Gesetz der Transformation der Knochen [J]. Dtsch Med Wochenschr, 1892, 19(47): 1222-1224.
- [2] 张西正. 骨重建的力学生物学研究[J]. 医用生物力学, 2016, 31(4): 356-361.  
ZHANG XZ. The research on mechanobiology mechanism of bone remodeling [J]. J Med Biomech, 2016, 31(4): 356-361.
- [3] YAN YX, GONG YW, GUO Y, et al. Mechanical strain regulates osteoblast proliferation through integrin-mediated ERK activation [J]. Plos One, 2012, 7(4): e35709.
- [4] 李昊. 周期性动态力学载荷对抗骨质疏松的研究[D]. 天津: 中国人民解放军军事医学科学院, 2013.
- [5] 郭勇, 王亮, 汪洋, 等. 长时间力学载荷抑制体外培养成骨细胞的增殖和分化[J]. 中国运动医学杂志, 2015, 34(7): 675-680.
- [6] LIU L, LI H, CUI Y, et al. Calcium channel opening rather than the release of ATP causes the apoptosis of osteoblasts induced by overloaded mechanical stimulation [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 42(2): 441-454.
- [7] ZHOU B, SHERRY LX, WANG J, et al. Dependence of mechanical properties of trabecular bone on plate-rod microstructure determined by individual trabecula segmentation (ITS) [J]. J Biomech, 2014, 47(3): 702-708.
- [8] BUSSE B, HAHN M, SOLTAU M, et al. Increased calcium content and inhomogeneity of mineralization render bone toughness in osteoporosis: Mineralization, morphology and biomechanics of human single trabeculae [J]. Bone, 2009, 45(6): 1034-1043.
- [9] MITTRA E, RUBIN C, QIN YX. Interrelationship of trabecular mechanical and microstructural properties in sheep trabecular bone [J]. J Biomech, 2005, 38(6): 1229-1237.
- [10] GUSTAFSSON A, MATHAVAN N, TURUNEN MJ, et al. Linking multiscale deformation to microstructure in cortical bone using *in situ* loading, digital image correlation and synchrotron X-ray scattering [J]. Acta Biomater, 2018, 69: 323-331.
- [11] HOC T, HERRY L, VERDIER M, et al. Effect of microstructure on the mechanical properties of Haversian cortical bone [J]. Bone, 2006, 38(4): 466-474.
- [12] AUGAT P, SCHORLEMMER S. The role of cortical bone and its microstructure in bone strength [J]. Age Ageing, 2006, 35(S2): 27-31.
- [13] PUXKANDL R, ZIZAK I, PARIS O, et al. Viscoelastic properties of collagen: Synchrotron radiation investigations and structural model [J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2002, 357(1418): 191-197.

- [14] FROST HM. Bone “mass” and the “mechanostat”: A proposal [J]. *Anat Rec*, 1987, 219(1): 1-9.
- [15] RIETBERGEN VB, ODGAARD A, KABELT J, *et al.* Direct mechanics assessment of elastic symmetries and properties of trabecular bone architecture [J]. *J Biomech*, 1996, 29(12): 1653-1657.
- [16] COWIN SC, WEINBAUM S, ZENG Y. A case for bone canaliculi as the anatomical site of strain generated potentials [J]. *J Biomech*, 1995, 28(11): 1281-1297.
- [17] LAI JSY, FINDLEY WN. Prediction of uniaxial stress relaxation from creep of nonlinear viscoelastic material [J]. *J Rheol*, 1968, 12(2): 243-257.
- [18] MANDA K, WALLACE RJ, XIE S, *et al.* Nonlinear viscoelastic characterization of bovine trabecular bone [J]. *Biomech Model Mechanobiol*, 2017, 16(1): 173-189.
- [19] GONG H, ZHU D, GAO J, *et al.* An adaptation model for trabecular bone at different mechanical levels [J]. *Biomed Eng Online*, 2010, 9(1): 32.
- [20] KICHENKO AA, TVERIER VM, NYASHIN YI, *et al.* Statement of initial boundary value problem on the trabecular bone tissue remodeling [J]. *J Biomech*, 2012, 4(58): 30-45.
- [21] GODA I, ASSIDI M, BELOUETTAR S, *et al.* A micropolar anisotropic constitutive model of cancellous bone from discrete homogenization [J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2012, 16(5): 87-108.
- [22] 徐秀林, 薛文东, 戴尅戎. 正常人皮质骨压缩力学性能实验研究[J]. *医用生物力学*, 1996, 11(1): 26-29.
- XU XL, XUE WD, DAI KR. The study on the mechanical property of the normal young male human cortical bone [J]. *J Med Biomech*, 1996, 11(1): 26-29.
- [23] ADEL-WAHAB AA, ALAM K, SILBERSCHMIDT VV. Analysis of anisotropic viscoelastoplastic properties of cortical bone tissues [J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2011, 4(5): 807-820.
- [24] NATALI AN, CARNIEL EL, PAVAN PG. Constitutive modelling of inelastic behaviour of cortical bone [J]. *Med Eng Phys*, 2008, 30(7): 905-912.
- [25] JOHNSON TPM, SOCRATE S, BOYCE MC. A viscoelastic, viscoplastic model of cortical bone valid at low and high strain rates [J]. *Acta Biomater*, 2010, 6(10): 4073-4080.
- [26] HALLDIN A, ANDER M, JACOBSSON M, *et al.* On a constitutive material model to capture time dependent behavior of cortical bone [J]. *World J Mech*, 2014, 4(11): 348-361.
- [27] COWIN SC, WEINBAUM S, ZENG Y. A case for bone canaliculi as the anatomical site of strain generated potentials [J]. *J Biomech*, 1995, 28(11): 1281-1291.
- [28] REMOND A, NAILI S, LEMAIRE T. Interstitial fluid flow in the osteon with spatial gradients of mechanical properties: A finite element study [J]. *Biomech Model Mechanobiol*, 2008, 7(6): 487-495.
- [29] WU XG, CHEN WY, WANG DX. Mathematical osteon model for examining poroelastic behaviors [J]. *Appl Math Mech*, 2013, 34(4): 405-416.
- [30] LEREBOURS C, BUENZLI PR, SCHEINER S, *et al.* A multiscale mechanobiological model of bone remodelling predicts site-specific bone loss in the femur during osteoporosis and mechanical disuse [J]. *Biomech Model Mechanobiol*, 2016, 15(1): 43-67.
- [31] OTT I, KIENZLER R, SCHRÖDER R. Aging in the cortical bone: A constitutive law and its application [J]. *Arch Appl Mech*, 2010, 80(5): 527-541.
- [32] LENG H, NYMAN JS, DONG X, *et al.* A Semi-empirical constitutive model for post yield behavior of bone in tension [C]//*Proceedings of ASME Summer Bioengineering Conference*. Keystone: ASME, 2007: 899-900.
- [33] LUO Q, LENG H, ACUNA R, *et al.* Constitutive relationship of tissue behavior with damage accumulation of human cortical bone [J]. *J Biomech*, 2010, 43(12): 2356-2361.
- [34] 王德元, 高文奎, 白峰, 等. 高原去势大鼠松质骨的微观结构及力学性能变化的研究 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2011, 5(19): 5619-5623.
- [35] KOHLES SS, BOWERS JR, VAILAS AC, *et al.* Effect of a hypergravity environment on cortical bone elasticity in rats [J]. *Calcif Tissue Int*, 1996, 59(3): 214-217.
- [36] 李军, 张春秋, 宋光明, 等. 高重力下成骨细胞的力学生物学响应 [J]. *医用生物力学*, 2016, 31(3): 278-283.
- LI J, ZHANG CQ, SONG GM, *et al.* The mechanobiology responses of osteoblasts under hypergravity [J]. *J Med Biomech*, 2016, 31(3): 278-283.
- [37] 韩标, 张新昌, 李昊, 等. 不同强度周期性动态力学载荷对微重力下骨质疏松的影响 [J]. *医用生物力学*, 2017, 32(1): 83-87.
- HAN B, ZHANG XC, LI H, *et al.* The effect of periodic dynamic mechanical load with different intensity on microgravity-induced osteoporosis [J]. *J Med Biomech*, 2017, 32(1): 83-87.
- [38] GAO LL, WEI CL, ZHANG CQ, *et al.* Quasi-static and ratcheting properties of trabecular bone under uniaxial and cyclic compression [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 77: 1050-1059.